

KARL ZEILE UND ALEX HEUSNER

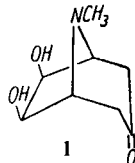
SYNTHESE VON *racem.* WEINSÄUREDIALDEHYD, (\pm)-ALLO-TELOIDINON UND ($-$)-ALLOTELOIDINON

Aus der Wissenschaftlichen Abteilung der Firma C. H. Boehringer Sohn,
Ingelheim a. Rh.

(Eingegangen am 31. Mai 1957)

Aus Fumardialdehyd-tetramethylacetal wurde das bisher noch unbekannte Tetramethylacetal des *racem.* Weinsäuredialdehyds dargestellt, aus dem das neue Tropan-Derivat Alloteloidinon mit *trans*-ständigen Hydroxylgruppen gewonnen wurde. Eine Übertragung dieser Synthese auf den *L*-Weinsäuredialdehyd ergab die linksdrehende Form des Alloteloidinons, für das sich so die absolute Konfiguration ableiten ließ. Von den neuen Dihydroxy-tropinonen wurde eine Reihe von Derivaten dargestellt.

Neben zahlreichen Estern des Tropins kommen in der Natur auch zwei Ester des 6.7-Dihydroxy-tropins oder Teloidins vor. In diesem Tropanderivat sind die beiden benachbarten Hydroxylgruppen des Pyrrolidinrings untereinander *cis*-ständig, und infolgedessen ließ sich auch das dem Teloidin zugehörige Keton Teloidinon (I) durch Kondensation von *meso*-Weinsäuredialdehyd, Methylamin und Acetondicarbonsäure synthetisch gewinnen^{1,2)}. Die Stereochemie dieser Verbindungen ist durch verschiedene Arbeiten der letzten Jahre aufgeklärt worden^{3,4)}.



Ein isomeres Teloidin mit *trans*-ständigen Hydroxylgruppen an C-6 und C-7 (XVIII) hat sich bisher in der Natur noch nicht gefunden, obwohl die Möglichkeit seiner Biogenese nicht ausgeschlossen erscheint. Ein soeben erschienenenes Vortragsreferat von R. STERN und H. A. WASSERMAN⁵⁾, in dem über die Synthese eines derartig konfigurierten Teloidinons in seiner optisch aktiven Form berichtet wird und das ferner einen Hinweis auf die Darstellung seiner Racemform durch J. C. SHEEHAN enthält, veranlaßt uns, gleichfalls die schon einige Jahre zurückliegende Synthese⁶⁾ dieses, von uns als Alloteloidinon bezeichneten, Dihydroxy-tropinons bekanntzugeben, und zwar haben auch wir sowohl die racemische als auch eine optisch aktive Form dargestellt.

Bei der Synthese von *racem.* Alloteloidinon (XII) mußte im Gegensatz zur Synthese von Teloidinon (I) als Ausgangsmaterial der noch nicht bekannte *racem.* Weinsäuredialdehyd (Traubensäure-dialdehyd) dienen. Auf der Suche nach einer geeigneten

1) CL. SCHÖPF und W. ARNOLD, Liebigs Ann. Chem. **558**, 109 [1947].

2) J. C. SHEEHAN und B. M. BLOOM, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3825 [1952].

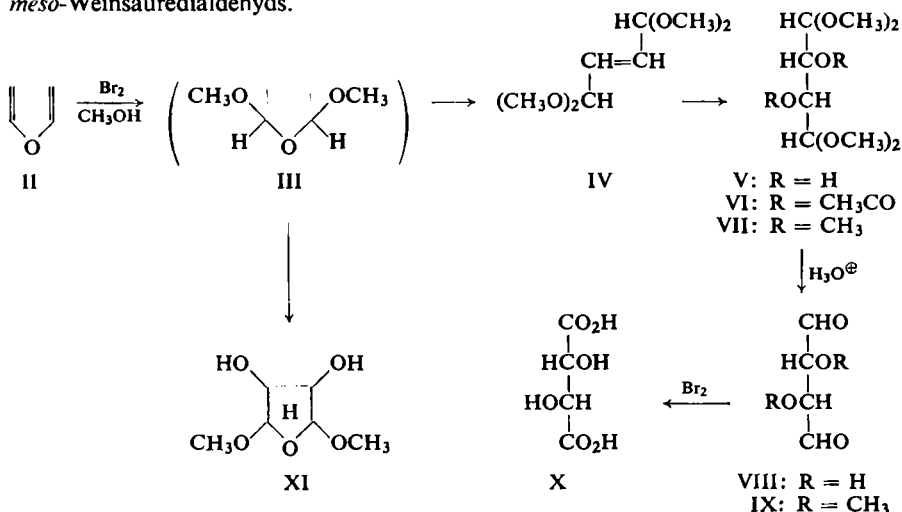
3) G. FODOR, J. TÓTH und I. VINCZE, Helv. chim. Acta **37**, 907 [1954].

4) A. HEUSNER, Z. Naturforsch. **9b**, 683 [1954]; A. HEUSNER und K. ZEILE, Chem. Ber. **90** [1957], im Druck.

5) Amer. chem. Soc., Div. of Org. Chem., Abstr. of Papers presented at Miami, Florida, April 7–12, 1957, S. 1–O.

6) Der Inhalt dieser Arbeit ist in den deutschen Patentanmeldungen B 28474 und B 29188 v. 19. 11. 1953 und 11. 1. 1954 niedergelegt.

Darstellungsweise für diesen Aldehyd wurde auch das in unseren Laboratorien⁷⁾ aus Furan (II) gewonnene Butendial-tetramethylacetal (IV), dessen räumlicher Bau zunächst noch nicht feststand, durch Einwirkung einer alkalischen Permanganatlösung hydroxyliert. Hierbei bildete sich, wie die Analyse und die Darstellung seines Diacetats zeigten, zwar erwartungsgemäß das Tetramethylacetal eines Dihydroxy-succindialdehyds; es erwies sich jedoch als verschieden vom Acetal des bekannten⁸⁾ *meso*-Weinsäuredialdehyds.



Daß es sich bei dem Oxydationsprodukt tatsächlich um das gesuchte *racem.* Weinsäuredialdehyd-tetramethylacetal (V) handelte, ließ sich folgendermaßen beweisen: Saure Hydrolyse ergab einen Dihydroxy-succindialdehyd (VIII), dessen Bisphenylhydrazon vom Schmp. 169° von demjenigen des *meso*-Weinsäuredialdehyds (Schmp. 197.5°)⁸⁾ deutlich verschieden war. Oxydation des freien Dialdehyds (VIII) mit Bromwasser führte zur Traubensäure (X), deren Vorliegen durch Analyse, Bestimmung des Kristallwassergehalts und Vergleich mit einem authentischen Präparat bewiesen wurde; die entsprechende Oxydation von *meso*-Weinsäuredialdehyd ergibt *meso*-Weinsäure⁸⁾. Damit ist gleichzeitig bewiesen, daß im Butendial-tetramethylacetal⁷⁾ das bisher ebenfalls noch unbekannte Fumardialdehyd-tetramethylacetal (IV) vorliegt.

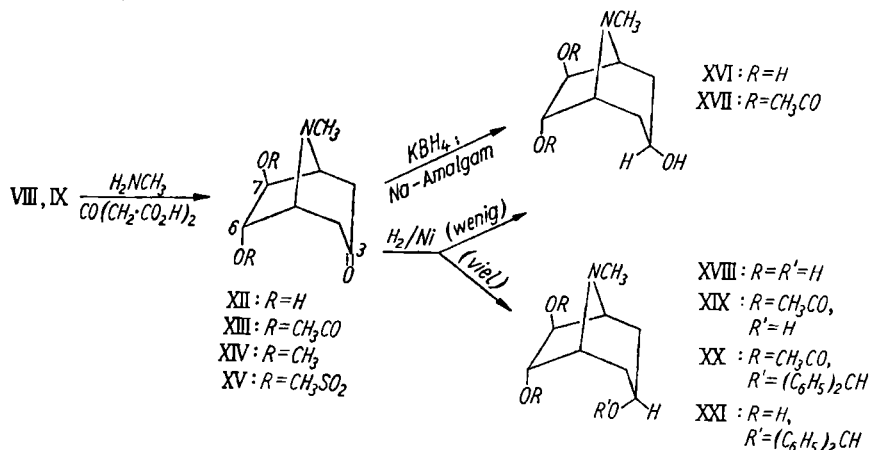
Der freie *racem.* Weinsäuredialdehyd (VIII) ließ sich in gleicher Weise wie *meso*-Weinsäuredialdehyd^{1,2)} mit Methylamin und Aceton-dicarbonsäure nach ROBINSON-SCHÖPF zu einem Tropinon-Derivat kondensieren. Die *trans*-Stellung der Hydroxy-Gruppen in dem neuen 6,7-Dihydroxy-tropinon, dem (\pm)-Alloteloidinon (XII), folgt zwangsläufig aus der *threo*-Konfiguration des Ausgangsmaterials (VIII).

Alloteloidinon (XII) ließ sich nicht zu Alloteloidin (XVIII) katalytisch hydrieren, vermutlich infolge Chelatbildung zwischen der 3-Oxo-Gruppe und der α -ständigen

⁷⁾ C. H. BOEHRINGER SOHN, Dtsch. Bundes-Pat. 956946 v. 29. 1. 1953/3. 1. 1957; Erf. H. A. WEIDLICH und W. SCHULZ.

⁸⁾ A. WOHL und B. MYLO, Ber. dtsch. chem. Ges. **45**, 322 [1912].

Hydroxylgruppe an C-6. Für eine derartige Wasserstoffbrücke spricht das IR-Spektrum von Alloteloidinon, das eine gegenüber Teloidinon ($2.92\ \mu$) ins Langwellige verschobene Hydroxyl-Bande von $3.04\ \mu$ aufweist. Eine sterisch gleichfalls mögliche Hemiketalbildung läßt sich auf Grund der ausgeprägten Carbonyl-Bande bei $5.86\ \mu$ ausschließen.



Dagegen bereitet die Hydrierung von Alloteloidinon-diacetat (XIII) keine Schwierigkeiten; allerdings war das Reduktionsprodukt dem Papierchromatogramm zufolge ein Gemisch zweier Substanzen, bei denen es sich nur um Alloteloidin-diacetat (XIX) und Allo-pseudo-teloidin-diacetat (XVII) handeln konnte. Daß die katalytische Hydrierung der 3-Oxo-Gruppe bei Substitution im Pyrrolidinring sterisch uneinheitlich verlaufen kann, ist bereits vom Teloidinon her bekannt^{1,2)}. Aus dem Reduktionsprodukt ließ sich jedoch ein einheitliches Pikrat isolieren, sehr wahrscheinlich dasjenige des in überwiegender Menge gebildeten Alloteloidin-diacetats (XIX).

Verseifung des Hydrierungsproduktes ergab ein Gemisch von viel Alloteloidin (XVIII) und wenig Allo-pseudo-teloidin (XVI), aus dem sich Alloteloidin (XVIII) in reiner kristallisierter Form abtrennen ließ. Zu Vergleichszwecken wurde Allo-pseudo-teloidin (XVI) dargestellt, und zwar einmal durch Reduktion von Alloteloidinon-diacetat (XIII) mit Kaliumborhydrid und nachfolgende Verseifung und ferner durch unmittelbare Reduktion von Alloteloidinon (XII) mit Natriumamalgam.

Schmelzpunkte der neu dargestellten Verbindungen der *trans*-Reihe samt den entsprechenden Verbindungen der *cis*-Reihe

	Base °C	Hydrochlorid °C	Pikrat °C
Alloteloidinon	170—172	195 (Zers.)	212 (Zers.)
Teloidinon	192 ¹⁾	203 (Zers.) ¹⁾	206 (Zers.) ¹⁾
Alloteloidin	188—192	287 (Zers.)	253 (Zers.)
Teloidin	169—170 ¹⁾	307—308 (Zers.) ⁹⁾	218—219 ¹⁾
Allo-pseudo-teloidin	—	275 (Zers.)	—
Pseudoteloidin	163 ¹⁾	265—266 (Zers.) ¹⁾	228 (Zers.) ¹⁾

⁹⁾ J. C. SHEEHAN und E. R. BISSELL, J. org. Chemistry 19, 270 [1954].

Es wurde noch der Dimethansulfonsäureester des Alloteloidinons (XV) dargestellt. Versuche, XV durch Behandlung mit Alkalien in eine 6.7-Oxido-Verbindung umzuwandeln, schlugen fehl.

Ferner wurde rohes 6.7-Diacetyl-alloteloidin (XIX) durch Umsetzung mit Diphenyldiazomethan in 6.7-Diacetyl-alloteloidin-3-benzhydryläther (XX) umgewandelt, der sich weiter zu Alloteloidin-3-benzhydryläther (XXI) verseifen ließ. Eine Lösung von XX in der äquimolaren Menge verdünnter Salzsäure wurde zur pharmakologischen Prüfung gegeben. Nach Untersuchungen von H. WICK besitzt die Verbindung nur sehr geringe anticholinergische und histaminolytische Wirkung, dagegen übertrifft sie in ihrer oberflächenanaesthetischen Wirkung das Cocain um etwa das Fünffache.

Analog zur Darstellung von *cis*-6.7-Dimethoxy-tropinon (Teloidinon-dimethyläther)^{10,11)} wurde auch die Gewinnung von *trans*-6.7-Dimethoxy-tropinon (Alloteloidinon-dimethyläther (XIV)) versucht. Zu diesem Zweck wurde das *racem.* Weinsäuredialdehyd-tetramethylacetal (V) zum *threo*-Dimethoxy-succindialdehyd-tetramethylacetal (VII) methyliert, aus dem durch Acetalspaltung der freie *threo*-Dimethoxy-succindialdehyd (IX) gewonnen wurde. Die Kondensation dieses Aldehyds (IX) mit Methylamin und Acetondicarbonsäure verlief zwar glatt, jedoch war der entstandene Alloteloidinon-dimethyläther (XIV) im Gegensatz zu Teloidinon-dimethyläther^{10,11)} sehr labil und nicht ohne Zersetzung destillierbar, weshalb diese Versuche nicht fortgeführt wurden.

Während *racem.* Weinsäuredialdehyd von uns erstmals dargestellt worden ist, kennt man die eine seiner enantiomorphen Formen, den der *L*-Weinsäure entsprechenden *D-threo*-Dihydroxy-succindialdehyd, schon seit einer Reihe von Jahren.

Dieser Aldehyd wurde zuerst von M. BERGMANN¹²⁾ beim HOFMANNschen Abbau von Zuckersäure-diamid erhalten, später von H. O. L. FISCHER und H. APPEL¹³⁾ durch Glykolspaltung von Monoaceton-mannit, bzw. von BOURNE und Mitarbeitern¹⁴⁾ durch Glykolspaltung von Monoaceton-sorbit.

Eine Wiederholung der Synthese von (\pm)-Alloteloidinon, jedoch unter Verwendung des optisch aktiven Aldehyds, der in übersichtlicher Weise mit Bezugssubstanzen des DL-Systems verknüpft ist, erschien uns deswegen von Interesse, weil sich für das dabei zu erwartende optisch aktive Alloteloidinon in einfacher Weise die absolute Konfiguration ergäbe. Dies ist im übrigen auch der Weg, den die amerikanischen Autoren⁵⁾ gegangen sind.

Ausgangsmaterial war der Isopropylidenäther des *D-threo*-Dihydroxy-succindialdehyd-tetraäthylacetals (XXII)¹³⁾, der durch saure Hydrolyse in *D-threo*-Dihydroxy-succindialdehyd (XXIII) verwandelt wurde. Unter Verzicht auf eine Isolierung des freien Dialdehyds (XXIII) wurde die Hydrolyselösung sofort mit Methylamin und Acetondicarbonsäure zur Reaktion gebracht, wobei die linksdrehende Form ($[\alpha]_D^{20}$: -42.3°) des Alloteloidinons (XXIV) erhalten wurde. Die Ausbeute war

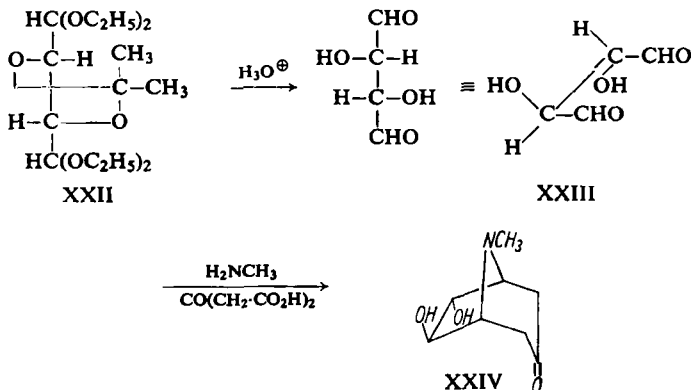
¹⁰⁾ K. ZEILE und A. HEUSNER, Chem. Ber. **87**, 439 [1954].

¹¹⁾ J. KEBRLE und P. KARRER, Helv. chim. Acta **37**, 484 [1954].

¹²⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **54**, 2651 [1921]. ¹³⁾ Helv. chim. Acta **17**, 1574 [1934].

¹⁴⁾ E. J. BOURNE, G. P. MCSWEENEY, M. STACEY und L. F. WIGGINS, J. chem. Soc. [London] **1952**, 1408.

schlecht, vielleicht wurde die Kondensation durch das in der Hydrolyselösung enthaltene Aceton gestört.



Da es jetzt als sicher gelten kann, daß die von E. FISCHER willkürlich gewählten Projektionsformeln der Weinsäuren den tatsächlichen Verhältnissen entsprechen^{15,16}, ergibt sich die absolute Konfiguration von ($-$)-Alloteloidinon (XXIV)¹⁷ nach dem in der obigen Formelreihe angegebenen Schema ohne weiteres aus derjenigen der L-Weinsäure: Die Hydroxylgruppe an C-6 ist β -ständig und diejenige an C-7 α -ständig. Formel XII kommt dann dem rechtsdrehenden Antipoden zu. Damit konnte nach dem Ekgonin¹⁸ zum zweiten Mal in der Tropan-Reihe eine absolute Konfiguration festgelegt werden*).

Herrn Dr. VOGEL haben wir für die Aufnahme der IR-Spektren zu danken, Frau E. FETT und Herrn H.-L. KLUG für technische Mitarbeit.

¹⁵) J. M. BIJVOET, A. F. PEERDEMAN und A. J. VAN BOMMEL, *Nature* [London] **168**, 271 [1951].

¹⁶) W. KUHN, *Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem.* **56**, 506 [1952]; *Angew. Chem.* **68**, 93 [1956].

¹⁷) Da sich das linksdrehende Alloteloidinon sowohl auf D-Glucose als auch auf L-Weinsäure zurückführen läßt, haben wir es vorerst nur nach seiner optischen Drehung gekennzeichnet.

¹⁸) E. HARDEGGER und H. OTT, *Helv. chim. Acta* **38**, 312 [1955].

*) *Zusätze b. d. Korr.*: Das nach Einsendung dieser Mitteilung in unsere Hände gelangte Heft 3 der *Helv. chim. Acta* v. 2. 5. 1957 enthält eine Arbeit von E. HARDEGGER und H. FURTER^{18a}) über die Synthese der rechtsdrehenden Form des Alloteloidinons, das von den Autoren nach der neuen CAHN-INGOLD-PRELOG-Nomenklatur als S(+)-6.7-Dihydroxy-3-tropanon bezeichnet wird. Die von HARDEGGER und FURTER angegebenen physikalischen Daten (Schmp. 182–183°, $[\alpha]_D$: +43.5°, Pikrat Schmp. 209–211° (Zers.)) stimmen ausgezeichnet mit den von uns gefundenen Konstanten der linksdrehenden Form überein.

Ferner konnten inzwischen FODOR und Mitarbb.^{18b}) noch die absolute Konfiguration des Valeroidins auf Grund der HUDSONSchen Lactonregel festlegen.

^{18a}) *Helv. chim. Acta* **40**, 872 [1957].

^{18b}) G. FODOR, I. VINCZE und J. TÓTH, *Experientia* [Basel] **13**, 183 [1957].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE¹⁹⁾

racem. Weinsäuredialdehyd-tetramethylacetal (V): *Fumardialdehyd-tetramethylacetal*⁷⁾ wird durch Destillation bei Atmosphärendruck gereinigt; für die Oxydation wird zweckmäßigerweise die bei 195–205° siedende Fraktion verwandt. In 141 g dieses Acetals (0.8 Mol), gelöst in 800 ccm Äthanol, ließ man unter Außenkühlung mit Eis-Kochsalz und unter kräftigem Rühren eine vorgekühlte Lösung von 85 g Kaliumpermanganat und 120 g Magnesiumsulfat-heptahydrat in 2000 ccm Wasser eintropfen. Durch gleichzeitige Zugabe von insgesamt 2 kg zerkleinertem Eis wurde die Temperatur der Reaktionsmischung zwischen –5° und 0° gehalten. Nach Beendigung des Zutropfens, was etwa 1/2 Stde. dauerte, wurde das Kältebad durch ein Wasserbad ersetzt und die Temperatur unter ständigem Rühren innerhalb von 2 Stdn. auf 30–40° gesteigert. Man rührte noch 1/2 Stde. bei dieser Temperatur, saugte vom ausgeflockten Mangandioxyd ab und dampfte das klare Filtrat i. Vak. bei +40–45° Badtemperatur zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde i. Vak. destilliert, wobei V bei 132–136°/4 Torr als farb- und geruchloses, schwach hygroskopisches Öl überging. Nach einigen Stunden erstarrte das Destillat zu farblosen Nadeln, die sich aus Äther/Petroläther umkristallisieren ließen; Schmp. 35–36° nach vorherigem Sintern bei 32°. Die Ausbeuten an reinem Produkt betrugen zwischen 30 und 40 % d. Th.

$C_8H_{18}O_6$ (210.2) Ber. C 45.70 H 8.63 Gef. C 45.64 H 8.84

Diacetat (VI): Durch 24stdg. Aufbewahren von 10 g *Tetramethylacetal V* mit 50 ccm trockenem Pyridin und 25 ccm *Acetanhydrid* bei Zimmertemperatur und anschließendes Fraktionieren i. Vak.; Sdp.₂ 143–145°.

$C_{12}H_{22}O_8$ (294.3) Ber. C 48.97 H 7.54 Gef. C 48.44 H 7.47

racem. Weinsäuredialdehyd (VIII): 3 g *racem. V* wurden mit 30 ccm *n* HCl 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Die klare salzsaure Lösung des freien Dialdehyds wurde durch Einwerfen einiger Eisstückchen abgekühlt und mit frisch dest. *Phenylhydrazin* versetzt. Das sofort fest ausfallende Bisphenylhydrazon wurde nach 1 Stde. abgesaugt; Schmp. 154 bis 158°. Nach je einmaligem Umkristallisieren aus absol. und verd. Alkohol wurde das *Bisphenylhydrazon von VIII* in farblosen Nadeln vom Schmp. 169° erhalten.

$C_{16}H_{18}O_2N_4$ (270.3) Ber. C 64.41 H 6.08 N 18.78 Gef. C 64.39 H 6.03 N 18.87

Oxydation von racem. Weinsäuredialdehyd: 17 g *V* wurden nach WOHL und MYLO⁸⁾ hydrolysiert und anschließend mit Bromwasser oxydiert. Aus der auf 10 ccm eingeeengten Oxydationslösung kristallisierten 4 g *Traubensäure* vom Schmp. 204° aus. Diese wurde zur Reinigung in 15 ccm Wasser gelöst, die wäBr. Lösung mit Tierkohle gekocht, filtriert und abgekühlt, wobei reine *Traubensäure* in farblosen Blöcken vom Schmp. 205° erhalten wurde; keine Schmp.-Depression mit einem authent. Präparat vom gleichen Schmp.

$C_4H_6O_6 \cdot H_2O$ (168.1)*) Ber. H_2O 10.72 Gef. H_2O 11.13

$C_4H_6O_6$ (150.1) Ber. C 32.01 H 4.03 Gef. C 31.86 H 4.11

*) Durch 6stdg. Trocknen bei 100°/1 Torr entwässert.

(±)-Allotoloidinon (XII): Zu 350 ccm gesätt. wäBrigem Dinatriumphosphatpuffer wurden eine Lösung von 5.5 g *Methylamin-hydrochlorid* in 10 ccm Wasser und eine Lösung von

¹⁹⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert. Mikroanalysen von W. LÜTTGENS, Organ.-Chem. Institut der Universität Mainz; Dr. F. PASCHER, Bonn; Dr. K. BÜRGER, München-Obermenzing, und A. BERNHARDT, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Mülheim (Ruhr). Die IR-Spektren wurden in Nujol mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen.

acetondicarbonsaurem Natrium, hergestellt durch Neutralisation unter Eiskühlung einer Lösung von 12 g Acetondicarbonsäure in 50 ccm Wasser mit 2*n* NaOH (etwa 75 ccm) gegen Phenolphthalein, gegeben. Anschließend wurden 10.5 g (0.05 Mol) *V* durch 15 Min. langes Erwärmen mit 60 ccm *n* HCl hydrolysiert und die salzsaure Lösung des freien Dialdehyds nach dem Erkalten der obigen Mischung zugefügt. Das Reaktionsgefäß wurde durch ein Gärrohr verschlossen, die Kohlensäureentwicklung setzte sofort ein. Nach dreitägigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur wurde die nunmehr dunkelrote Lösung mit Kaliumcarbonat gesättigt und 2 Tage lang kontinuierlich mit Äther extrahiert. Die Hauptmenge an (\pm)-Alloteloidinon kristallisierte aus der äther. Lösung aus, ein weiterer Teil konnte nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels gewonnen werden; Ausb. 1.3 g (14 % d. Th.) vom Schmp. 161–163°. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus viel Essigester wurde reines *XII* in breiten farblosen Nadeln vom Schmp. 170–172° erhalten.

$C_8H_{13}O_3N$ (171.2) Ber. C 56.16 H 7.66 N 8.13
Gef. C 55.99, 56.15 H 7.58, 7.79 N 8.19, 8.29

Pikrat: Das aus wäßr. Lösung gefällte Pikrat wurde nach zweimaligem Umkristallisieren aus Wasser in gelben Nadeln vom Schmp. 212° (Zers., Braunfärbung ab 195°) erhalten.

$C_8H_{13}O_3N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (400.2) Ber. C 42.01 H 4.03 N 14.00 Gef. C 41.96 H 3.56 N 14.11

Hydrochlorid: Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Suspension von (\pm)-Alloteloidinon in Chloroform; nach Umkristallisieren aus Methanol/Isopropyläther farblose Kristalle vom Schmp. 195° (Zers.).

$C_8H_{13}O_3N \cdot HCl$ (207.7) Ber. C 46.27 H 6.80 N 6.75 Cl 17.08
Gef. C 46.55 H 6.92 N 6.47 Cl 16.97

(\pm)-*Alloteloidinon-diacetat (XIII)*: Eine Lösung von 9.8 g *XII* in 50 ccm trockenem Pyridin und 25 ccm *Acetanhydrid* wurde 24 Std. bei Zimmertemperatur aufbewahrt, i. Vak. eingedampft und der Rückstand bei 0.3 Torr fraktioniert, wobei 13.25 g *XIII* (91 % d. Th.) vom Sdp. 155–158° erhalten wurden. Das Destillat kristallisierte nach einigen Tagen durch, und es konnte durch Umkristallisieren aus Isopropyläther/Petroläther (50–70°) in farblosen Blättchen vom Schmp. 65–68° (Sintern ab 63°) erhalten werden.

$C_{12}H_{17}O_5N$ (255.3) Ber. C 56.46 H 6.71 N 5.49 Gef. C 56.64 H 6.70 N 5.35

Pikrat: Aus wäßr. Lösung gefällt, nach Umkristallisieren aus Wasser gelbe Kristalle vom Schmp. 167–170° (Zers.)²⁰.

$C_{12}H_{17}O_5N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (484.4) Ber. C 44.63 H 4.16 N 11.57
Gef. C 44.44 H 4.08 N 11.57

Hydrochlorid: Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Chloroformlösung der freien Base²¹, Eindampfen der Lösung und zweimaliges Umkristallisieren des bei 214–216°

²⁰) Teloidinon-diacetat-pikrat schmilzt bei 224–225°¹⁾.

²¹) Wenn das als Ausgangsmaterial verwertete Fumardialdehyd-tetramethylacetal (IV) 2.5-Dimethoxy-2.5-dihydro-furan (III) enthielt, so war das racem. Weinsäuredialdehyd-tetramethylacetal (V) durch das cyclische Acetal des meso-Weinsäuredialdehyds (XI)²⁾ verunreinigt. In solchen Fällen hafteten am Alloteloidinon (XII) geringe, durch Umkristallisieren nicht völlig abzutrennende Mengen an Teloidinon (I). Die endgültige Trennung gelang dann erst auf der Stufe der Diacetate, da sich beim Einleiten von Chlorwasserstoff in ihre Chloroformlösung nur das darin unlösliche Teloidinondiacetat-hydrochlorid abscheidet, während das Hydrochlorid von XIII in Lösung bleibt. *Teloidinon-diacetat-hydrochlorid* bildet nach dem Umkristallisieren aus Äthanol-Isopropyläther farblose Kristalle vom unscharfen Schmp. um 245° (Zers.).

$C_{12}H_{17}O_5N \cdot HCl$ (291.7) Ber. C 49.40 H 6.22 N 4.80 Cl 12.15
Gef. C 49.64 H 6.56 N 5.30 Cl 12.85

schmelzenden Rückstandes aus Äthanol/Isopropyläther; farblose Kristalle vom Schmp. 229° (Zers.).

$C_{12}H_{17}O_5N \cdot HCl$ (291.7) Ber. C 49.40 H 6.22 N 4.80 Cl 12.15
Gef. C 49.94 H 6.54 N 5.16 Cl 12.91

(±)-*Alloteloidin-diacetat* (XIX): 21 g XIII wurden in 350 ccm Methanol mit einem Teelöffel Raney-Nickel 6 Stdn. bei Zimmertemperatur und 100 at hydriert. Die Aufarbeitung lieferte 19 g (90 % d. Th.) eines farblosen Öls, das bei 160°/0.3 Torr fast quantitativ überdestillierte.

Pikrat: In wäßr. Lösung bereitet, nach dem Umkristallisieren aus Wasser gelbe Kristalle vom Schmp. 91–93°.

$C_{12}H_{19}O_5N \cdot C_6H_3O_7N_3 \cdot 2H_2O$ (522.4) Ber. C 41.38 H 5.02 N 10.73
Gef. C 41.56 H 5.05 N 11.13

(±)-*Alloteloidin* (XVIII): 2.75 g (10 mMol) XIX wurden in 50 ccm 5-proz. methanol. Kalilauge 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die Verseifungslösung wurde nach dem Erkalten mit methanol. Salzsäure gegen Methylrot neutralisiert und nach dem Entfernen der ausgefallenen Salze i. Vak. zur Trockne gebracht. Der feste Rückstand wurde in Chloroform suspendiert, in die Suspension wurde 10 Min. lang Ammoniak eingeleitet und die filtrierte Lösung i. Vak. eingedampft. Der krist. Rückstand (1 g = 57 % d. Th.) wurde mehrfach aus Äthanol/Isopropyläther umkristallisiert, wobei reines XVIII in farblosen Blöcken vom Schmp. 188–192° erhalten wurde.

$C_8H_{15}O_3N$ (173.2) Ber. C 55.47 H 8.73 N 8.09 Gef. C 55.62 H 8.18 N 8.35

Hydrochlorid: Durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Chloroformlösung der Base; aus Äthanol/Isopropyläther hygroskopische, farblose Drusen vom Schmp. 287° (Zers.).

$C_8H_{15}O_3N \cdot HCl$ (209.7) Ber. C 45.82 H 7.69 N 6.68 Cl 16.91
Gef. C 46.21 H 8.08 N 6.52 Cl 17.03

Pikrat: Aus Wasser gefällt; nach dem Umkristallisieren aus Wasser gelbe gefiederte Nadeln vom Schmp. 253° (Zers.).

$C_8H_{15}O_3N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (402.3) Ber. C 41.79 H 4.51 N 13.93
Gef. C 41.86 H 4.76 N 14.15

Methansulfonat: Aus Äthanol/Isopropyläther farblose derbe Nadeln vom Schmp. 151 bis 154°.

$C_8H_{15}O_3N \cdot CH_4O_3S$ (269.3) Ber. C 40.13 H 7.11 N 5.20 S 11.91
Gef. C 40.01 H 7.03 N 5.14 S 11.59

(±)-*Allo-pseudo-teloidin* (XVI)

a) Eine Lösung von 3.82 g (15 mMol) XIII in 50 ccm Wasser wurde portionsweise mit 1.62 g Kaliumborhydrid (30 mMol) versetzt. Nach 2stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Kaliumcarbonat gesättigt und häufig mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers blieben 3.23 g (±)-*Allo-pseudo-teloidin-diacetat* (XVII) als hellgelbes Öl zurück. 3 g des so gewonnenen rohen Diacetats wurden mit 75 ccm 5-proz. methanol. Kalilauge 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die Verseifungslösung wurde nach dem Neutralisieren mit methanol. Salzsäure i. Vak. eingedampft, der Rückstand in Chloroform suspendiert und in die Suspension 15 Min. Ammoniak eingeleitet. Das nach dem Filtrieren und Eindampfen der Chloroformlösung zurückbleibende rohe ölige (±)-*Allo-pseudo-teloidin* wurde durch Chlorwasserstoff in Chloroformlösung in sein Hydrochlorid zurückverwandelt, wobei 900 mg vom Schmp. 271° (Zers.) erhalten wurden. Das *Hydrochlorid* von XVI kristallisiert aus Methanol/Isopropyläther in farblosen gefiederten Platten vom Schmp. 275° (Zers.).

b) 1 g *XII*, gelöst in 15 ccm Wasser, wurde mit 2*n* HCl kongosauer gemacht und dann innerhalb von 15 Min. unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser portionsweise mit 40 g 3-proz. Natriumamalgam versetzt. Die Lösung wurde dabei durch gelegentliche Zugabe von 1*n* HCl stets schwach sauer gehalten. Anschließend wurde das Quecksilber abgetrennt, die wäßr. Lösung mit Kaliumcarbonat gesättigt und häufig mit Chloroform ausgeschüttelt. In die getrocknete und auf etwa 40 ccm eingeengte Chloroformlösung wurde Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei ein schmieriger Niederschlag ausfiel, der nach dem Dekantieren der Lösung und Verreiben mit kaltem Äthanol zum Teil fest wurde. (\pm)-*Allo-pseudo-teloidin-hydrochlorid* wurde durch Aufstreichen auf Ton getrocknet; nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol/Isopropyläther betrug der Schmp. 271–273°, keine Schmp.-Depression mit dem nach a) gewonnenen Präparat.

$C_8H_{15}O_3N \cdot HCl$ (209.7) Ber. C 45.82 H 7.69 N 6.68 Cl 16.91

Gef. C 45.46 H 7.64 N 6.61 Cl 16.89

(\pm)-*Alloteloidinon-dimethansulfonsäureester (XV)*: Die Lösung von 850 mg *XII* (5 mMol) in 5 ccm trockenem Pyridin wurde unter Eiskühlung mit einer Lösung von 1.71 g frisch destilliertem *Methansulfochlorid* (15 mMol) in 2 ccm trockenem Pyridin versetzt. Nach 18 stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur hatte sich 1 g brauner Kristalle vom Schmp. 122° abgeschieden, die auf der Nutsche mit heißem Äthanol gewaschen wurden, wobei 650 mg (39 % d. Th.) hellbrauner Kristalle vom Schmp. 145° zurückblieben. Durch zweimaliges Umkristallisieren aus absol. Äthanol wurde *XV* in farblosen Blättchen vom Schmp. 156° erhalten.

$C_{10}H_{17}O_7NS_2$ (327.4) Ber. C 36.69 H 5.23 N 4.28 S 19.59

Gef. C 36.73 H 5.33 N 4.03 S 19.29

(\pm)-*Diacetyl-alloteloidin-3-benzhydryläther (XX)*: Eine Lösung von *Diphenyldiazomethan*, das aus 183 g Benzophenon-hydrazon und 204 g Quecksilberoxyd bereitet worden war²²⁾, und von 60 g *XIX* in 300 ccm absol. Benzol wurde 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Das beim Erkalten ausfallende Diphenylketazin wurde abgesaugt und das Filtrat nach dem Verdünnen mit Äther mehrfach mit 2*n* HCl extrahiert. Die salzsaure Phase wurde einmal mit Äther durchgeschüttelt, dann mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht und wiederum mehrfach mit Äther extrahiert. Das nach dem Trocknen und Abdampfen des Äthers verbliebene Öl wurde i. Vak. destilliert, wobei nach einem Vorlauf vom Sdp._{0.075} 94–126° die Hauptmenge (46.45 g) mit Sdp._{0.05} 126–198° übergang. Erneute Destillation ergab 35 g *XX* (35 % d. Th.) als fast farbloses Öl vom Sdp._{0.05} 186–192°.

$C_{25}H_{29}O_5N$ (423.5) Ber. C 70.90 H 6.90 N 3.31 Gef. C 70.95 H 7.04 N 3.47

(\pm)-*Alloteloidin-3-benzhydryläther (XXI)*: 30 g *XX* wurden in 750 ccm 5-proz. methanol. Na-Methylat-Lösung 2 $\frac{1}{2}$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Verseifungslösung wurde i. Vak. weitgehend eingeengt, mit Wasser verdünnt und das abgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Sättigen der wäßr. Phase mit Kaliumcarbonat und erneute Extraktion mit Äther lieferte weiteres Material. Die äther. Lösung wurde getrocknet und eingedampft, der Rückstand i. Vak. fraktioniert, wobei 21.7 g *XXI* (89 % d. Th.) vom Sdp._{0.15} 247° erhalten wurden. Zur Analyse wurde noch einmal bei 218°/0.05 Torr destilliert. Das Destillat erstarrte nach kurzer Zeit zu einer amorphen hygroskop. Masse, die das aufgenommene Wasser auch bei längerem Trocknen über P₂O₅ bei 50°/2 Torr nicht völlig wieder abgab.

$C_{21}H_{25}O_3N \cdot \frac{1}{4}H_2O$ (343.9) Ber. C 73.33 H 7.39 N 4.07

Gef. C 73.58, 73.03 H 7.37, 7.61 N 4.18, 4.12

²²⁾ L. I. SMITH und K. L. HOWARD, *Org. Syntheses* **24**, 53 [1944].

threo-Dimethoxy-succindialdehyd-tetramethylacetal (VII): 42 g V (0.2 Mol) wurden mit 940 ccm Methyljodid und 250 g trockenem Silberoxyd 16 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde filtriert, das überschüss. Methyljodid bei Zimmertemperatur abgedampft und der Rückstand bei 25 Torr destilliert. Es wurden 2 Fraktionen erhalten, 33.6 g vom Sdp. 139–149° und 4.9 g vom Sdp. 149–152°, von denen die erste bei 14 Torr erneut destilliert wurde. Bei dieser Destillation wurden drei Fraktionen abgetrennt, 3.2 g vom Sdp. 118–124°, 18.2 g vom Sdp. 124–128° und 10.0 g vom Sdp. 128–134°; die mittlere Fraktion wurde analysiert.

$C_{10}H_{22}O_6$ (283.3) Ber. C 50.40 H 9.31 Gef. C 49.90 H 9.16

threo-Dimethoxy-succindialdehyd (IX): 0.5 g VII wurden mit 10 ccm *n* HCl 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt und die noch heiße Hydrolyselösung zu einer heißen wäßrig-alkohol. Lösung von 2.4-Dinitrophenylhydrazin-hydrochlorid (bereitet durch Auflösen von 2.4-Dinitrophenylhydrazin in wenig konz. Salzsäure und Verdünnen mit Äthanol) gegeben. Beim Erkalten fielen 1.4 g gelbe Kristalle vom Schmp. 224° (Zers.) aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus absol. Pyridin wurde das Bis-[2.4-dinitro-phenylhydrazon] von IX in feinen gelben Nadeln vom Schmp. 232–233° (Zers.) erhalten.

$C_{18}H_{18}O_{10}N_6$ (506.4) Ber. C 42.69 H 3.58 N 22.13 CH_3O 12.26
Gef. C 43.06 H 3.52 N 22.29 CH_3O 11.92

(±)-Alloteloidinon-dimethyläther (XIV): 13.3 g VII wurden durch Erhitzen mit 70 ccm *n* HCl hydrolysiert und die Hydrolyselösung in der für die Darstellung von (±)-Alloteloidinon beschriebenen Weise mit 14.3 g Acetondicarbonsäure und 4.66 g Methylamin-hydrochlorid in 350 ccm Dinatriumphosphatpuffer umgesetzt. Nach dreitägigem Aufbewahren bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionsmischung mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Der äther. Extrakt lieferte nach dem Trocknen und Abdampfen 7.2 g eines gelben Öls, das bei der Destillation unter Stickstoff und 1 Torr unter Zersetzungserscheinungen von 88–165° überging. Ein definiertes Pikrat war nicht zu gewinnen.

(--)-Alloteloidinon (XXIV): 53.5 g (0.175 Mol) Isopropylidenäther des *D*-*threo*-Dihydroxy-succindialdehyd-tetraäthylacetals (XXII)¹³⁾ wurden mit Hilfe eines Vibromischers in 250 ccm *n* HCl emulgiert und durch 15 Min. langes Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad hydrolysiert²³⁾. Die salzsaure Lösung des freien Dialdehyds wurde nach dem Erkalten zu folgender Mischung gegeben: 1250 ccm gesättigter wäßr. Dinatriumphosphatpuffer, 22 g Methylamin-hydrochlorid und eine Lösung von acetondicarbonsaurem Natrium, hergestellt durch Neutralisation von 48 g Acetondicarbonsäure in 200 ccm Wasser mit 2 *n* NaOH (etwa 300 ccm). Das *pH* der Lösung wurde durch Zugabe von 30-proz. Natronlauge auf 6 gebracht, das Reaktionsgefäß wurde durch ein Gärrohr verschlossen und 3 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Die dunkelrote Lösung wurde dann mit festem Kaliumcarbonat gesättigt und 3 Tage kontinuierlich mit Äther extrahiert, wobei während der Extraktion 1 g (–)-Alloteloidinon vom Schmp.

²³⁾ Aus Lösungen des freien *D*-*threo*-Dihydroxy-succindialdehyds (XXIII) haben wir mehrfach das Bisphenylhydrazon bereitet und dabei stets nur ein solches vom Schmp. 177° gefaßt (BERGMANN¹²⁾: 177–179°; FISCHER und APPEL¹³⁾: 181°). Ebenso wenig wie FISCHER und APPEL konnten wir dagegen das von BERGMANN als Nebenprodukt beschriebene zweite, sog. β-Bis-phenylhydrazon vom Schmp. 195° isolieren. Wir vermuten, daß es sich hierbei um das Bisphenylhydrazon des *meso*-Weinsäuredialdehyds (Schmp. nach WOHL und MYLO⁸⁾ 197.5°) gehandelt hat, wofür auch die Schwerlöslichkeit des „β-Bis-phenylhydrazons“ und seine nahe bei Null liegende optische Drehung ($[\alpha]_D^{20}$: –1 bis –2°) sprechen. Die Verunreinigung des von BERGMANN gewonnenen *L*-Weinsäuredialdehyds durch die *meso*-Verbindung kann auf sterischer Uneinheitlichkeit des Ausgangsmaterials oder auf teilweiser Waldenscher Umkehrung an den mittleren Kohlenstoffatomen der Zuckersäure im Verlauf des Hofmannschen Abbaus beruhen.

168–171° auskristallisierte. Eindampfen der äther. Lösung lieferte 5 g eines mit Kristallen durchsetzten braunen Öls, aus dem weitere 200 mg vom Schmp. 180–182° gewonnen wurden; Ausbeute 1.2 g (4.1 % d. Th., bezogen auf das Acetal). XXIV wurde durch dreimaliges Umkristallisieren aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 182–184° (Braunfärbung) erhalten; $[\alpha]_D^{25}$: $-42.3^\circ \pm 1.3^\circ$ (absol. Äthanol)²⁴).

$C_8H_{13}O_3N$ (171.2) Ber. C 56.16 H 7.66 N 8.13 Gef. C 56.06 H 7.59 N 8.07

Pikrat: Aus wäbr. Lösung gefällt und aus Wasser umkristallisiert; gelbe Nadeln vom Schmp. 211° (Zers.). Das Pikrat ist rechtsdrehend, zu einer genauen Drehwertsbestimmung reichten die Mengen nicht aus.

$C_8H_{13}O_3N \cdot C_6H_3O_7N_3$ (400.2) Ber. C 42.01 H 4.03 N 14.00
Gef. C 42.28 H 3.89 N 13.74

FRIEDRICH WEYGAND, HELMUT WEBER und ETURÔ MAEKAWA
SYNTHESEN VON *o*-DIACYLBENZOLEN, PHTHALIDEN
UND NAPHTHOCHINONEN

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Universität Berlin,
Berlin-Charlottenburg

(Eingegangen am 17. April 1957)

Es wird die Synthese von *o*-Diacylbenzolen a) aus *o*-Alkyl-acylbenzolen und
b) aus Methyl-phthaliden beschrieben, ferner der oxydative Ringschluß von
o-Diacylbenzolen zu Naphthochinonen mit Selenioxyd.

Der vor einiger Zeit in einer Notiz¹⁾ angegebene neue Weg zur Synthese von
2-Hydroxy-3-alkyl-naphthochinonen-(1.4) aus *o*-Diacylbenzolen wird nachfolgend
näher beschrieben.

I. DARSTELLUNG EINFACHER *o*-DIACYLBENZOLE

a) aus *Acetophenonderivaten*

Zur Darstellung der *o*-Diacylbenzole bot sich das von R. RIEMSCHNEIDER²⁾ und
W. WINKLER³⁾ zur Synthese von *o*-Diacetylbenzol (II) angegebene Verfahren an,
wobei *o*-Äthyl-acetophenon (I) mit Kaliumpermanganat in gepufferter Lösung
oxydiert wird. Das *o*-Äthyl-acetophenon läßt sich aber nach dem von den genannten
Autoren angegebenen Verfahren nur schwierig erhalten. Es wurde von uns, wie be-
reits in anderem Zusammenhang berichtet wurde⁴⁾, durch Umsetzung der Grignard-

²⁴⁾ STERN und WASSERMAN⁵⁾ finden einen Schmp. von 183.5–185° und $[\alpha]_D^{25}$: $-37.64^\circ \pm 0.9^\circ$.

¹⁾ F. WEYGAND, H. WEBER und G. EBERHARDT, *Angew. Chem.* **66**, 680 [1954].

²⁾ Gazz. chim. ital. **77**, 607 [1947]. ³⁾ Chem. Ber. **81**, 256 [1948].

⁴⁾ F. WEYGAND, H. WEBER, E. MAEKAWA und G. EBERHARDT, *Chem. Ber.* **89**, 1994 [1956].